

PRODUCTION OF PERMSELECTIVE MEMBRANE CONSISTING OF POLYSULFONE RESIN

Patent number: JP4338224
Publication date: 1992-11-25
Inventor: KAMISAKA MASATOSHI; TANIGUCHI YOSHIKAZU
Applicant: ASAHI CHEMICAL IND
Classification:
- international: A61M1/16; B01D71/68
- european: B01D71/68
Application number: JP19910111439 19910516
Priority number(s): JP19910111439 19910516

Report a data error here

Abstract of JP4338224

PURPOSE:To provide the permselective membrane which is used for an artificial kidney, has excellent safety and allows easy handling in operation. **CONSTITUTION:**The polyvinylpyrrolidone quantity remaining in the membrane is controlled by regulating the mol. wt. of the polyvinylpyrrolidone in a raw liquid for film formation to ≥ 30000 and the intimate mixing ratio of the polyvinylpyrrolidone to polysulfone to $\geq 0.5\%$ and $\leq 10\%$. The permselective for the artificial kidney which decreases the eluted matter and has the high safety is obtd. with the polysulfone membrane having the hydrophilicity sufficient for lessening the decrease in the rate of permeation with lapse of time in blood dialysis.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3150717号

(P3150717)

(45)発行日 平成13年3月26日(2001.3.26)

(24)登録日 平成13年1月19日(2001.1.19)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
B 0 1 D 71/68		B 0 1 D 71/68
A 6 1 M 1/16	5 1 3	A 6 1 M 1/16
B 0 1 D 71/44		B 0 1 D 71/44

請求項の数1(全 5 頁)

(21)出願番号	特願平3-111439	(73)特許権者	000000033 旭化成株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22)出願日	平成3年5月16日(1991.5.16)	(73)特許権者	000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区神田美土代町9番地1
(65)公開番号	特開平4-338224	(72)発明者	上坂 正利 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
(43)公開日	平成4年11月25日(1992.11.25)	(72)発明者	谷口 義和 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
審査請求日	平成10年5月12日(1998.5.12)	(74)代理人	100068238 弁理士 清水 猛 (外2名)
		審査官	谷口 博

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリスルホン系樹脂選択透過性膜の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンとを混和した製膜原液より、ポリスルホン系樹脂選択透過性膜を製造する方法において、

a) ポリビニルピロリドンの分子量が300,000以上であり、かつ

b) ポリスルホン系樹脂に対するポリビニルピロリドンの混和比率が0.5%以上、10%以下である製膜原液を使用し、かつ該製膜原液を紡糸口金から吐出する際に、ポリスルホン系樹脂に対する良溶剤の混合比率が60%以下の水溶液を内部注入液として使用し、透水率が $630\text{ ml/m}^2 \cdot \text{H. mmHg}$ 以上の膜とすることを特徴とするポリスルホン系樹脂選択透過性血液透析および/または血液濾過膜の製造方法。」

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホン系樹脂選択透過性膜の製造方法、特に血液透析、血液濾過等の医療用途に好適なポリスルホン系樹脂選択透過性膜の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 キュブラアンモニウムレーヨン、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート等の素材よりなる選択透過性膜は人工腎臓に広く利用されているが、こうした医療用機器は直接血液と接触するため使用時における血液中への細菌等の混入による生体感染を防止するために滅菌処理が不可欠であり、こうした滅菌処理方法としてエチレンオキシドガスによるガス滅菌やオートクレーブによる熱滅菌等が行われている。しかし、近年エチレンオキシドガスが

生体に対してアレルギーをおこさせることが明かとなって以来、オートクレーブによる熱滅菌法が広く普及してきている。

【0003】一方、ポリスルホン系樹脂はそのすぐれた耐熱性のため該樹脂よりなる選択透過性膜はオートクレーブによる熱滅菌が可能であることから、医療用の選択透過性膜としてこれまで研究がなされてきた。しかしながらその一方では、ポリスルホン系樹脂よりなる選択透過性膜はその疎水性のため血液中の蛋白成分に対する吸着性が強く膜表面が汚染されやすいために、血液透析、血液濾過において透過速度の経時的な低下等の問題をもたらしやすいという欠点があった。

【0004】かかるポリスルホン系樹脂選択透過性膜の欠点を解決するために該膜を親水化する手段として、特公平2-18695号、特開昭61-93801号、同61-238306号公報にはポリスルホン系樹脂と親水性高分子化合物であるポリビニルピロリドンよりなる選択透過性膜が開示されている。しかしながらこれらの公報によるところの選択透過性膜はポリスルホン系樹脂に対するポリビニルピロリドンの混和比率が大きく、該膜内に未抽出分として残留するポリビニルピロリドンの量が多くなり高度の安全性を要求される血液透析等の医療用途の選択透過性膜としては適切であるとはいえない。特にオートクレーブによる熱滅菌のような厳しい環境にさらされたとき、残留するポリビニルピロリドンが多い場合には溶出してくるポリビニルピロリドンも多くなり十分な安全性が確保されなくなってしまうことも有り得る。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来の技術の欠点に鑑み本発明は血液透析等の医療分野における選択透過性膜において、血液中の蛋白等の膜表面への吸着による濾過速度の低下等の問題点を解決するとともに、より安全な状態で使用できるポリスルホン系樹脂選択透過性膜の製造方法を提供するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記課題の解決に対して本発明者らは鋭意検討の結果以下の結論に至った。すなわち、本発明は以下の構成を有する。ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンを混和した製膜原液より、ポリスルホン系樹脂選択透過性膜を製造する方法において、

- a) ポリビニルピロリドンの分子量が300,000以上であり、かつ
- b) ポリスルホン系樹脂に対するポリビニルピロリドンの混和比率が0.5%以上、10%以下である製膜原液を使用し、かつ該製膜原液を紡糸口金から吐出する際に、ポリスルホン系樹脂に対する良溶剤の混合比率が60%以下の水溶液を内部注入液として使用し、透水率が $630\text{ ml/m}^2 \cdot \text{H. mmHg}$ 以上の膜とすることを

特徴とするポリスルホン系樹脂選択透過性血液透析および/または血液濾過膜の製造方法である。

【0007】使用するポリスルホン系樹脂としてはユーデル（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社）、レーデル（同）、及びピクトレックス（アイ・シー・アイ社）の商品名で市販されているものが入手も容易であり便利に利用することができるが、これらに限定されるものでないことは勿論である。また、ポリビニルピロリドンは親水性の高分子化合物であり、分子量1万、4万、16万、36万のものがそれぞれK-15、K-30、K-60、K-90の商品名で市販されているが、ポリビニルピロリドンは高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため高分子量のものほど少量で十分な効果が発揮できることから、本発明においては分子量300,000以上のポリビニルピロリドンが使用される。300,000より小さい分子量を有するポリビニルピロリドンを用いて膜への親水化効果を付与するためには大量のポリビニルピロリドンを膜中に残存させる必要があるが、このために膜からの溶出物が増加することになる。また、逆に溶出物を下げるために300,000より小さい分子量のポリビニルピロリドンの膜中での残存量を少なくすると親水化効果が不十分となってしまう、その結果血液透析を行ったとき濾過速度の経時的低下をきたし十分な効果を発揮できない。血液透析、血液濾過においては拡散及び濾過による尿素等の不老老廃物の除去とともに、体内に貯留した過剰の水分を一定量除去することもその目的とするところである。一般的には血液透析、血液濾過は定圧操作で行われており、一定量の除水のためには定圧濾過状態で常に一定の濾過速度が得られることが好ましいが、膜面汚染にともなう濾過速度の低下が発生すると濾過速度の低下に応じて、濾過圧を高く設定しなおす必要があり操作上の不便さをもたらすことになる。

【0008】従って、使用されるポリビニルピロリドンの分子量としては300,000以上のものが使用されることになるが、この時には膜中におけるポリビニルピロリドンの残存量を制御することにより濾過速度の経時的低下のない十分な親水化効果を持つ膜でありながら、なおかつ溶出物の少ない膜すなわち透析型人工腎臓装置基準ののつとった試験においてその安全性基準を満足しうる膜を得ることができる。

【0009】本発明に用いる製膜原液は基本的にはポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドン及びこれらを溶解する溶剤よりなるが、これらの化合物のみに限定されるものではなく必要に応じて他の添加剤を混和してもよい。たとえば、水やエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、グリセリン、テトラエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類が使用可能である。

【0010】これらの添加剤は孔形成剤として使用され

るものであり所望の膜性能が得られるように該添加剤の種類やその添加剤を選択すればよく、こうした方法は本発明の対象ではない。溶剤はポリスルホン系樹脂及びポリビニルピロリドン、また場合によっては他の添加剤も含めて共通に溶解するものであればよく特に限定されるものではないが、水で容易に洗浄できることからN-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶剤及び該溶剤の混合溶剤が好ましく使用される。

【0011】該膜原液を調整するにはポリスルホン系樹脂、ポリビニルピロリドン、溶剤及び必要に応じて添加剤を混合溶解すればよいが、膜に適度の強度をもたせるためにポリスルホン系樹脂は10重量%以上、30重量%以下、好ましくは15重量%以上、20重量%以下であることがよい。さらに重要なことはポリビニルピロリドンの添加量であり、ポリスルホン系樹脂に対するポリビニルピロリドンの混和比率が0.5%以上、10%以下となるように添加することである。

【0012】該比率が0.5%より小さい製膜原液から作成される膜は該膜内に残留するポリビニルピロリドンがすくないために、300,000以上の分子量を持つポリビニルピロリドンによる親水化効果が高いとはいってもポリスルホン系樹脂の疎水性を打ち消すことができるだけの十分な親水化効果を発現することができない。従って、得られる選択透過性膜は血液蛋白に対する吸着性が強く膜面汚染がおりやすく、濾過速度の経時的な低下といった問題点が発生する。

【0013】一方、該混和比率の上限としては10%以下がよい。ポリビニルピロリドンは水溶性の高分子化合物であるため膜内に残留したポリビニルピロリドンは使用時に少しずつ溶出してくる可能性がある。該混和比率が10%を越える製膜原液を用いて作成した選択透過性膜に対して透析型人工腎臓装置基準に基き溶出物試験を行うと、膜内へのポリビニルピロリドン残留量が多すぎるためにその安全性基準に合格することができない。ポリビニルピロリドンは医療分野においては代用血しょう剤としても使用されていたほどにその安全性は高い化合物であるが、生体にとって不用である以上体内に入らないことがよいのはいうまでもない。そのためにはポリビニルピロリドンを必要以上には膜内に残留させないことが重要であり、該混和比率を10%以下におさえることにより医療用の選択透過性膜としての安全性は飛躍的に高まる。

【0014】製膜については従来知られている中空糸膜に関する公知技術を用いればよい。即ち中空糸膜については、二重中空口金の鞘部から該製膜原液を、芯部より中空形状を保つための内部注入液を吐出し、その後凝固液中へ浸せきすればよい。この時、所望の性能を有する中空糸膜を得るためには凝固液あるいは内部注入液の該

製膜原液に対する凝固性を調整することが重要であり、たとえばポリスルホン系樹脂に対して良溶剤であるN, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシドと水、あるいはこれら良溶剤の混合溶剤と水との混合比率により凝固性を調整することができる。口金温度、凝固液温度、乾式長については適宜最良の組合せを決めていけばよいが、口金温度については30~50℃、凝固液温度については40~60℃、乾式長については20~60cmが好ましい。

【0015】

【実施例】以下に本発明の実施形態を実施例によって詳細に説明する。

【0016】

【実施例1】ポリスルホン（ユーデルP-1700）18%、ポリビニルピロリドン（K-90, M=360000）1%、N, N-ジメチルアセトアミド81%よりなる製膜原液（混和比率5.6%）を加熱溶解して調整した。この製膜原液より未溶解微粒子等を除去し、さらに減圧下で脱泡後、40℃に保温した二重中空口金の鞘部より押し出した。この時、内部注入液としてN, N-ジメチルアセトアミド/水=60/40の混合溶液を同時に吐出させ、30cmの乾式長を保ち30℃の凝固液中に浸せきした後水洗することにより中空糸膜を得た。この中空糸膜は内径195 μ m、外径288 μ mであり、238ml/m²・H・mmHgの透水性能を示した。

【0017】

【実施例2】ポリスルホン16%、ポリビニルピロリドン（K-90, M=360000）0.5%、テトラエチレングリコール25%、N, N-ジメチルアセトアミド58.5%よりなる製膜原液（混和比率3.1%）を調整した。内部注入液として水を用いる以外は実施例1と同様にして中空糸膜を得た。この中空糸膜は内径191 μ m、外径290 μ mで630ml/m²・H・mmHgの透水性能を示した。

【0018】

【比較例1】ポリスルホン18%、ポリビニルピロリドン（K-30, M=400000）1%、N, N-ジメチルアセトアミド81%よりなる製膜原液（混和比率5.3%）を加熱溶解して調整した。内部注入液としてN, N-ジメチルアセトアミド/水=70/30の混合溶液を用いる以外は実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。この中空糸膜は内径197 μ m、外径290 μ mで380ml/m²・H・mmHgの透水性能を示した。

【0019】

【比較例2】ポリスルホン18%、ポリビニルピロリドン（K-90, M=360000）5%、N, N-ジメチルアセトアミド77%よりなる製膜原液（混和比率27.8%）を加熱溶解して調整した。内部注入液としてN, N-ジメチルアセトアミド/水=40/60の混合

溶液を用いる以外は実施例１と同様の方法で中空糸膜を得た。この中空糸膜は内径 $188\mu\text{m}$ 、外径 $283\mu\text{m}$ で $220\text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{H} \cdot \text{mmHg}$ の透水性能を示した。

【００２０】

【比較例３】ポリスルホン１８％、ポリビニルピロリドン（Ｋ－９０， $M=360000$ ）０．０５％、 N,N －ジメチルアセトアミド８１．９５％よりなる製膜原液（混和比率０．３％）を調整した。内部注入液として N,N －ジメチルアセトアミド／水＝ $70/30$ の混合液を用いる以外は実施例１と同様にして中空糸膜を得た。この中空糸膜は内径 $195\mu\text{m}$ 、外径 $296\mu\text{m}$ で $198\text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{H} \cdot \text{mmHg}$ の透水性能を示した。

【００２１】

【参考例１】実施例１～２、比較例１～３の中空糸膜に対して透析型人工腎臓装置基準に基き次に記したような安全性試験を実施した。乾燥した中空糸を 1.5g 計り

とり 150ml の注射用蒸留水を加えた後 70°C で一時間の抽出を行い、 $220\sim350\text{nm}$ での最大吸収を示す波長で抽出液の紫外線吸収スペクトルを測定した。比較例２の中空糸膜は安全性基準に合格しなかったが、他の中空糸膜は安全性基準に合格した。

【００２２】

【参考例２】実施例１～２、比較例１～３の中空糸膜を用いて有効膜面積 0.2m^2 のミニモジュールを作成した。このミニモジュールにヘパリン添加牛血液を 20ml ／分の流速で通液し、濾加圧を 200mmHg に保った状態で濾過速度の経時的な変化を測定した。比較例１および３の中空糸膜は濾過速度の低下が激しく４時間後の濾過速度は初期値の５０％以下の濾過速度しか示さなかった。しかし、他の中空糸膜については８０％以上の濾過速度を示しており低下は軽微であった。

【００２３】

【表１】

抽出液の吸光度（ 220nm ）

	実施例１	実施例２	比較例１	比較例２	比較例３
吸光度 （ 220nm ）	0.07	0.05	0.08	0.26	0.02

【００２４】

吸光度が 0.1 以下であれば合格

【表２】

濾過速度の経時的変化

	15分	1時間	2時間	4時間
実施例１	22.5	22.0	20.6	19.3
実施例２	23.6	22.9	20.7	19.0
比較例１	22.2	21.3	14.6	9.8
比較例２	23.4	23.0	22.7	21.1
比較例３	21.8	19.2	16.4	10.2

【００２５】

【発明の効果】本発明によれば、ポリスルホン系樹脂よりなる疎水性膜を親水化することができ、血液蛋白等の膜面汚染による濾過速度の経時的な低下をおさえること

（ $\text{ml}/\text{m}^2 \cdot \text{H} \cdot \text{mmHg}$ ）ができるとともに、溶出物が少なく生体に対する安全性にもすぐれた選択透過性膜となり、血液透析、血液濾過等の医療用途におけるすぐれた選択透過性膜となりうる。また、本発明は医療用の選択透過性膜の製造方法と

して好適な方法ではあるが、医療用途に限らず膜面汚染をおこしやすい一般産業用途における限外濾過膜、精密

濾過膜についても利用することができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 平3-258330 (JP, A)
特開 平3-284326 (JP, A)
特開 昭63-99325 (JP, A)

(58)調査した分野(Int. Cl.⁷, DB名)
B01D 71/68
B01D 71/44
WPI (DIALOG)